

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322584

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 9/16

識別記号

9/22

31/195

47/38

A D N

F I

A 6 1 K 9/16

9/22

31/195

47/38

U

S

F

A D N

C

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平10-124860

(22) 出願日

平成10年(1998) 5月7日

(71) 出願人 000209049

沢井製薬株式会社

大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

(72) 発明者 大園 博志

大阪府守口市藤田町5-2-10

(72) 発明者 鈴木 俊之

奈良県大和郡山市馬司町5-33

(72) 発明者 荒木 照男

大阪府大阪市都島区内代町1-7-6-405

(72) 発明者 辰巳 昌史

大阪府高槻市安岡寺町5-14-23

(74) 代理人 弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 ベザフィブラート徐放性製剤

(57) 【要約】

【解決手段】 ベザフィブラートおよび20℃における2重量%水溶液の粘度が約1〜約5センチポイズを示すヒドロキシプロピルセルロースを含有するベザフィブラート徐放性製剤の提供。

【効果】 打錠工程におけるスティッキングを防止することができる。各製剤間またはロット間における徐放性を均一なものとすることができる。市販されているベザフィブラート徐放性製剤と同等の適切な徐放化が可能であり、十分な初期効果と優れた持続効果が安定して得られる。有効成分であるベザフィブラートを高含量のものとすることができ、剤型もコンパクトなものとすることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ベザフィブラートおよび20℃における2重量%水溶液の粘度が約1～約5センチポイズを示すヒドロキシプロピルセルロースを含有するベザフィブラート徐放性製剤。

【請求項2】 ベザフィブラート1重量部に対して上記ヒドロキシプロピルセルロースを0.01～0.5重量部を含有する請求項1記載の製剤。

【請求項3】 さらに請求項1記載のヒドロキシプロピルセルロースと粘度の異なるヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコールの少なくとも一種を含有する請求項1記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高脂血症治療剤として有用なベザフィブラートの徐放性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ベザフィブラート「2-[p-(2-(p-クロロベンザミド)エチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸」は、水に難溶性であり、総コレステロールの低下作用とトリグリセライドの低下作用、さらにはHDL-コレステロールの上昇作用を有し、各種タイプの高脂血症の血清脂質を総合的に改善する有用な薬剤である。ベザフィブラートは世界各国で使用されているが、患者の服用負担を軽減するために経口用徐放性製剤の開発が希求されている。

【0003】近年、水に難溶性の薬効成分を徐放化する製剤の研究が行われており、例えば、薬効成分に徐放化基剤を添加してマトリックスにしたもの、あるいは薬効成分の周囲にコーティングを施したものなどが挙げられる。

【0004】一般的に、マトリックスによる徐放化は、使用する徐放化基剤の種類と量により再現性の点で溶出率のばらつきを伴う傾向が大きいといわれており、コーティングによる徐放化も製造工程が増えるという問題点がある。

【0005】また、経口投与製剤の場合、薬物の有効血中濃度を維持できるよう製剤からの薬物の放出パターンを服用後小腸を通過するまでの5～6時間の間に調節しなければならない。そのためには服用後の早い時期には比較的大量に薬物を放出しその後一定量を安定して放出するように製剤を設計する必要がある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、ベザフィブラートの徐放性製剤を開発すべく鋭意研究を行い、通常は結合剤として使用されているヒドロキシプロピルセルロース（以下「HPC」という）をベザフィブラートと配合することを想到した。しかし、20℃における2重量%の水溶液の粘度が5センチポイズを越えるHPC

Cを使用すると、その使用量が少なくなり、製剤中のHPCの量が不均一となる結果、各製剤またはロット間におけるベザフィブラートの徐放性（溶出率）にばらつきが生じるおそれがある。また、それを避けるためにHPCの量を多くすると徐放性が顕著なものとなるので、薬物の有効血中濃度に達しないまま排泄されることになる。

【0007】また、ベザフィブラートは付着性が高く、HPCの使用量が少ないと、打錠工程においてスティッキングを生じ、打錠できなくなるおそれがある。

【0008】従って、本発明は、適切な徐放化を達成し、十分な初期効果と持続効果が安定して得られ、しかも品質が均一で安定したコンパクトで服用しやすいベザフィブラート徐放性製剤を提供することにある。また、打錠工程におけるスティッキング等の障害も防止することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、さらに鋭意研究を行い、従来は徐放性基剤として使用されていなかった低粘度のHPCをベザフィブラートに配合することにより、上記目的を達成し得ることを見出した。

【0010】すなわち、本発明は、ベザフィブラートおよび20℃における2重量%水溶液の粘度が約1～約5センチポイズを示すHPCを含有するベザフィブラート徐放性製剤である。本発明の徐放性製剤は、錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤などの剤型で経口投与され得る。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明において用いられるHPCは、2重量%の水溶液を調製し、その粘度を20℃において測定したとき、約1～約5センチポイズ、好ましくは約1～約3センチポイズ、より好ましくは2.0～2.9センチポイズの粘度を示すものである（以下、本発明において用いられるHPCを「HPC（SSL）」という。）。上記の粘度を示すHPC（SSL）の含有量は、特に制限されないが、通常、ベザフィブラート1重量部に対して0.01～0.5重量部、好ましくは0.05～0.4重量部、さらに好ましくは0.1～0.3重量部を含有する。

【0012】本発明の徐放性製剤は、上記のHPC（SSL）に加えて、HPC（SSL）と粘度の異なるHPCをさらに含んでもよい。具体的には、20℃における2重量%水溶液の粘度が約6～約10センチポイズを示す低粘度（L）のHPC、約150～約400センチポイズを示す中粘度（M）のHPC、約1000～約4000センチポイズを示す高粘度（H）のHPCを用いることができる。異なる粘度のHPCを組み合わせることで、ベザフィブラートの徐放性を適宜調節することができる。また、本発明の徐放性製剤は、HPCと同様に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

ポリビニルアルコールを含んでもよい。

【0013】本発明の徐放性製剤は、さらに賦形剤、滑沢剤、着色剤（食用色素など）、溶解補助剤（各種界面活性剤など）などを含んでもよい。賦形剤としては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルファデンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンなどのデンプン類、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニトール、ソルビトールなどの糖類、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなどの無機塩類、パラフィン、ワックス、高級脂肪酸などの油脂類、セルロース類などが挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウムなどが挙げられる。これらは、ベザフィブラート1重量部に対して総量で0.01~2重量部、好ましくは0.03~1重量部を含有することができる。

【0014】本発明の徐放性製剤は、常套手段により各種の剤型に製造することができる。例えば、錠剤について好適な製法を述べると以下の通りである。まず、使用する量の一部のHPC（SSL）、ベザフィブラートおよび賦形剤を混合する。残余量のHPC（SSL）を水または有機溶媒に溶解した溶液を添加し、練合して造粒する。造粒物を乾燥させた後、整粒する。整粒物、賦形剤および滑沢剤を混合し、打錠する。

【0015】本発明においては、ベザフィブラートに対するHPC（SSL）の配合量を多くすることができるので、打錠工程におけるスティッキングを防止することができる。各製剤またはロット間におけるHPC（SSL）の配合量のばらつきが減少し、各製剤間における徐放性を均一なものとすることができる。また、本発明の徐放性製剤は、容易に製造されうるとともに、市販のベザフィブラート徐放性製剤と同等の適切な徐放化が可能となる。さらに、本発明の徐放性製剤は、HPC（SSL）が徐放化基剤としての機能だけでなく、結合剤としての機能をも併せ持ち、また崩壊剤が不要であるので、有効成分であるベザフィブラートを高含量とすることができ、剤型もコンパクトなものとするすることができる。

【0016】本発明の徐放性製剤は、ベザフィブラートを10~400mg含有するように調製され、例えば錠剤の場合、1錠中にベザフィブラートを100~200mg含有するように調製される。成人に対しては、ベザフィブラートの1日量400mgを1回または数回に分けて食後などに経口投与する。

【0017】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を具体的に示す。

【実施例1】

ベザフィブラート 80重量部  
HPC（SSL） 13重量部

結晶セルロース 5重量部  
軽質無水ケイ酸 1重量部  
ステアリン酸マグネシウム 1重量部

【0018】HPC（SSL）〔日本曹達社製〕11重量部、ベザフィブラート80重量部、結晶セルロース5重量部を均一に混合した。残余量のHPC（SSL）2重量部をエタノールに溶解した溶液を添加し、良く練合した。練合物を8メッシュの篩で篩過造粒し、棚型乾燥機にて50℃で2時間乾燥した。造粒物を乾燥させた後、18メッシュの篩で整粒した。整粒物、軽質無水ケイ酸1重量部およびステアリン酸マグネシウム1重量部を混合し、直径9mmの臼および平型杵をセットした単発打錠機で1錠の重量が250mgになるように圧縮成形した。打錠工程においてスティッキングは発生しなかった。

【0019】〔実施例2〕

ベザフィブラート 80重量部  
HPC（SSL） 11重量部  
HPC（M） 2重量部  
結晶セルロース 5重量部  
軽質無水ケイ酸 1重量部  
ステアリン酸マグネシウム 1重量部

【0020】HPC（SSL）〔日本曹達社製〕9重量部、ベザフィブラート80重量部、HPC（M）〔日本曹達社製〕2重量部、結晶セルロース5重量部を均一に混合する。残余量のHPC（SSL）2重量部をエタノールに溶解した溶液を添加し、良く練合した。以下、実施例1と同様にして1錠の重量が250mgの錠剤を得た。打錠工程においてスティッキングは発生しなかった。

【0021】〔実施例3〕

ベザフィブラート 80重量部  
HPC（SSL） 13重量部  
結晶セルロース 5重量部  
軽質無水ケイ酸 1重量部  
ステアリン酸マグネシウム 1重量部

【0022】HPC（SSL）〔日本曹達社製〕13重量部、ベザフィブラート80重量部、結晶セルロース5重量部を均一に混合し、これにエタノールを添加して良く練合した。以下、実施例1と同様にして1錠の重量が250mgの錠剤を得た。打錠工程においてスティッキングは発生しなかった。

【0023】〔比較例1〕

ベザフィブラート 80重量部  
HPC（M） 13重量部  
結晶セルロース 5重量部  
軽質無水ケイ酸 1重量部  
ステアリン酸マグネシウム 1重量部

【0024】HPC（SSL）の代わりにHPC（M）を用いた以外は、実施例3と同様にして1錠の重量が2

50mgの錠剤を得た。

【0025】〔試験例〕実施例および比較例で得られた各錠剤について、日本薬局方パドル法に準拠した溶出試験法により薬物（ベザフィブラート）の溶出率を測定した。溶出液には、日本薬局方第2液1Lを使用し、37℃

＊℃、パドル回転数90r.p.mの条件で行った。薬物の溶出量は、溶出液を吸光度法により分析した（測定波長：229nm）。結果を表1に示す。

【0026】

【表1】

	溶出試験経過時間 (hr)				
	1	2	3	4	5
実施例1	33.7	61.8	79.6	90.9	99.7
実施例2	26.8	52.5	69.0	83.1	92.3
実施例3	32.1	59.4	75.8	89.9	99.1
比較例1	9.9	18.7	27.4	35.4	43.0

【0027】各実施例においては、ベザフィブラートの溶出率が市販のベザフィブラート徐放性製剤と同等であり、十分な初期効果と優れた持続効果が安定して得られた。

【0028】

【発明の効果】本発明のベザフィブラート徐放性製剤は、打錠工程におけるスティッキングを防止することができ、各製剤間またはロット間における徐放性を均一

なものとすることができる。本発明の徐放性製剤は、容易に製造されうるとともに、市販されているベザフィブラート徐放性製剤と同等の適切な徐放化が可能であり、十分な初期効果と優れた持続効果が安定して得られる。本発明の徐放性製剤は、有効成分であるベザフィブラートを高含量なものとし、剤型もコンパクトなものとすることができる。